FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960 N° 973

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

par

PATARIN Pierre-Marie

Né le 30 Juin 1936 à TUNIS

Présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1960

Titre

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA WARFARINE SODIQUE

BILAN D'UNE ANNÉE D'ÉTUDE DANS UN HOPITAL DE PROVINCE

(Centre Hospitalier de LAVAL)

Président :

M. le Professeur A. LEMAIRE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : P A T A R I N

Prénom : Pierre-Marie

Date de la soutenance : 15 Décembre 1960

N° d'ordre : 973

1

PATARIN, Pierre-Marie
Contribution à l'étude de la Warfarine sodique, Bilan d'une année d'étude dans un hôpital de province (Centre hospitalier de LAVAL)
PARIS, Dact. In 4° 29 p.
Thèse Méd. Paris 1960
N°

2

PATARIN, Pierre-Marie
Contribution à l'étude de la Warfarine sodique, Bilan d'une année d'étude dans un hôpital de province (Centre hospitalier de LAVAL)
PARIS, Dact. In 4° 29 p.
Thèse Méd. Paris 1960
N°

3

PATARIN, Pierre-Marie
Contribution à l'étude de la Warfarine sodique, Bilan d'une année d'étude dans un hôpital de province (Centre hospitalier de LAVAL)
PARIS, Dact. In 4° 29 p.
Thèse Méd. Paris 1960
N°

4

PATARIN, Pierre-Marie
Contribution à l'étude de la Warfarine sodique, Bilan d'une année d'étude dans un hôpital de province (Centre hospitalier de LAVAL)
PARIS, Dact. In 4° 29 p.
Thèse Méd. Paris 1960
N°

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1960 N° 973

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

---

par

P A T A R I N Pierre-Marie

né le 30 Juin 1936 à Tunis

Présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1960

Titre

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA WARFARINE SODIQUE BILAN D'UNE ANNEE D'ETUDE DANS UN HOPITAL DE PROVINCE (Centre Hospitalier de LAVAL)

Président :

M. le Professeur A. LEMAIRE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A mes parents,

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance.

P.M. P.

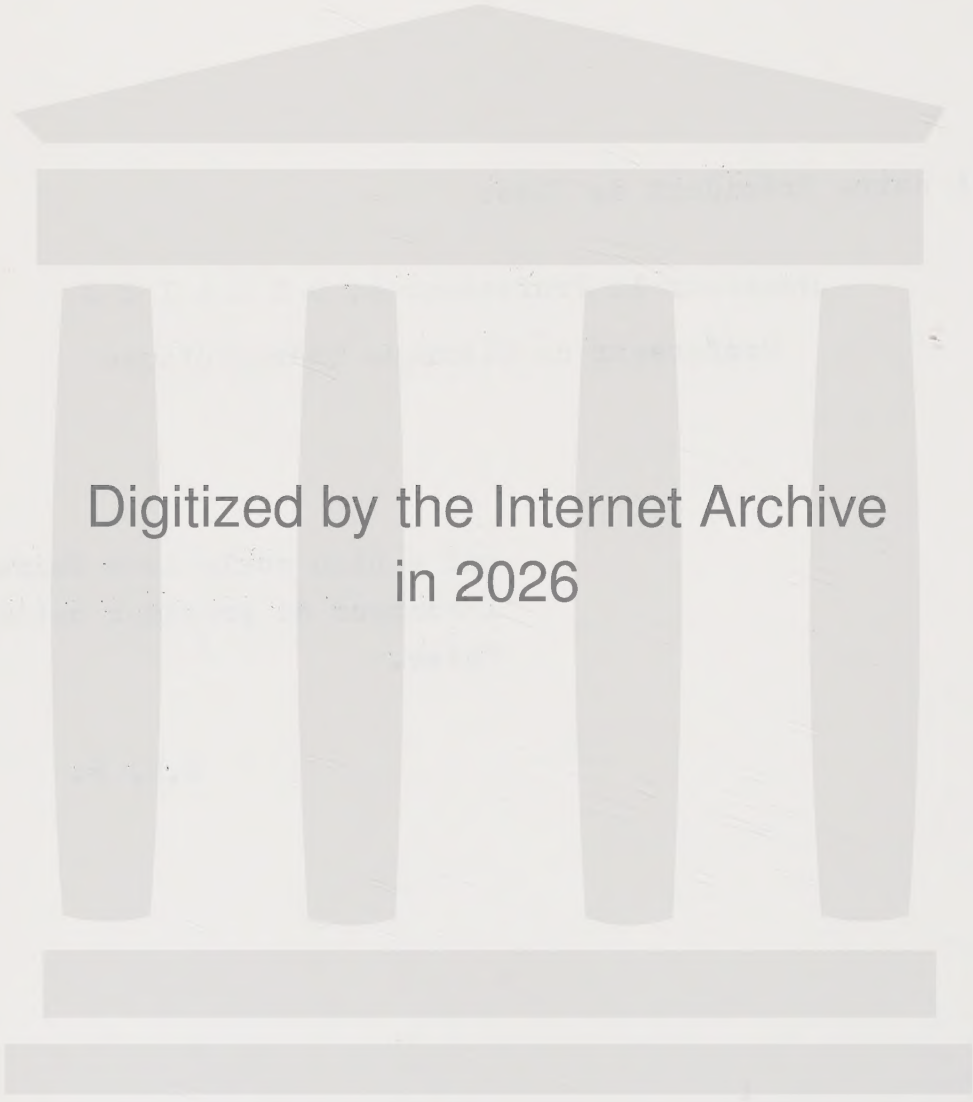
A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. L E M A I R E

Professeur de Clinique Thérapeutique

qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse.

P.M. P.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538125_0011

A ma femme.

A Monsieur le Docteur C L O A R E C

Médecin Assistant des Hôpitaux

Dont les conseils nous ont
été d'un précieux secours.

Aux Médecins et Chirurgiens

du Centre Hospitalier de LAVAL

dont l'enseignement et la bienveillance nous ont permis de réaliser ce travail.

A mes camarades d'Internat,

A tous mes amis.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA WARFARINE SODIQUE
BILAN D'UNE ANNEE D'ETUDE DANS UN HOPITAL DE PROVINCE

(Centre Hospitalier de LAVAL)

---------- o O o ----------

La thérapeutique anticoagulante en plein essor depuis quelques années utilise un certain nombre de produits dont l'action et l'efficacité sont déjà bien connues, mais aucun de ceux-ci ne peut résoudre absolument tous les cas cliniques que présentent les malades. Aucun d'eux n'a encore fait l'unanimité, aucun d'eux ne peut être retenu systématiquement pour les différents cas qui se présentent. En effet, les sujets ne réagissent pas tous de la même manière et si tel produit convient pour l'un, il ne conviendra pas forcément à l'autre, ce qui se comprend d'ailleurs aisément étant donné l'infinie variété des contextes physiologiques. Bien plus, c'est la dose même qu'il faut adapter au malade en respectant une large gamme de niveaux de sensibilité allant de l'hypersensible au résistant. Aussi, la découverte d'un nouvel anticoagulant est-elle toujours accueillie avec intérêt. On espère trouver en lui remède aux inconvénients des autres, ou plutôt complément de moyen d'action. C'est ainsi que nous avons eu l'occasion d'expérimenter et d'apprécier la COUMADINE au Centre Hospitalier de LAVAL.

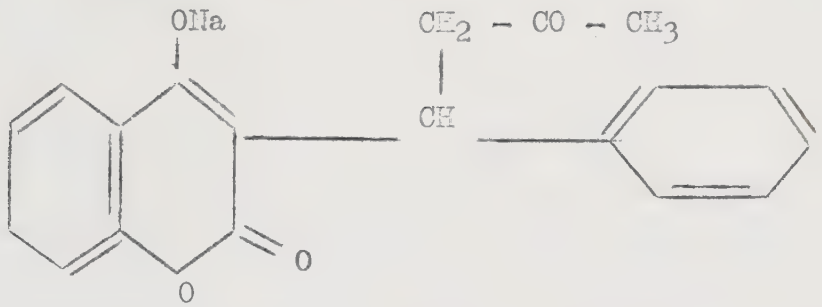
La COUMADINE utilisée depuis plusieurs années en Amérique n'est introduite que depuis peu en France. Nous avons cru intéressant d'en faire une étude systématique complète et de la présenter ici. Ce travail se divise en trois parties. Nous situerons d'abord la COUMADINE en en donnant un bref aperçu pharmacologique. L'exposé de notre expérimentation fera l'objet de la deuxième partie. Puis, enfin, nous tirerons des conclusions pratiques sur l'emploi de ce produit.

I - STRUCTURE CHIMIQUE, PRESENTATION et MODE D'ACTION THEORIQUE

C'est en 1942 qu'à été synthétisée dans les laboratoires LINK la Warfarine ou composé 42. Employée d'abord comme raticide c'est en 1954 seulement que SHAPIRO présenta la première

étude sur l'application à l'homme d'un de ses dérivés : le sel sodique de Warfarine.

La Warfarine sodique ou (WS) est le dérivé sodique de la Phényl acétyl éthyl 4 hydroxy coumarine. Elle dérive donc de la 4 hydroxy coumarine, mais comme l'acénocoumarine et le marcoumar elle ne possède qu'un seul noyau coumarinique dans sa formule (contrairement au dicoumarol et au tromexane qui en possèdent deux).



Spécialisée sous le nom de COUMADINE en France, elle est présentée sous forme de comprimés avec deux dosages :

- Comprimés à 10 mg
- Comprimés à 2 mg

Elle peut être également administrée par voie parentérale ; il existe en effet à l'étranger des ampoules injectables de 3 cm3 contenant 430 mg de sel sodique qui permettent la voie intraveineuse et la voie intramusculaire, intéressantes par exemple en cas de vomissements. Seule la voie buccale a été utilisée au cours de notre étude.

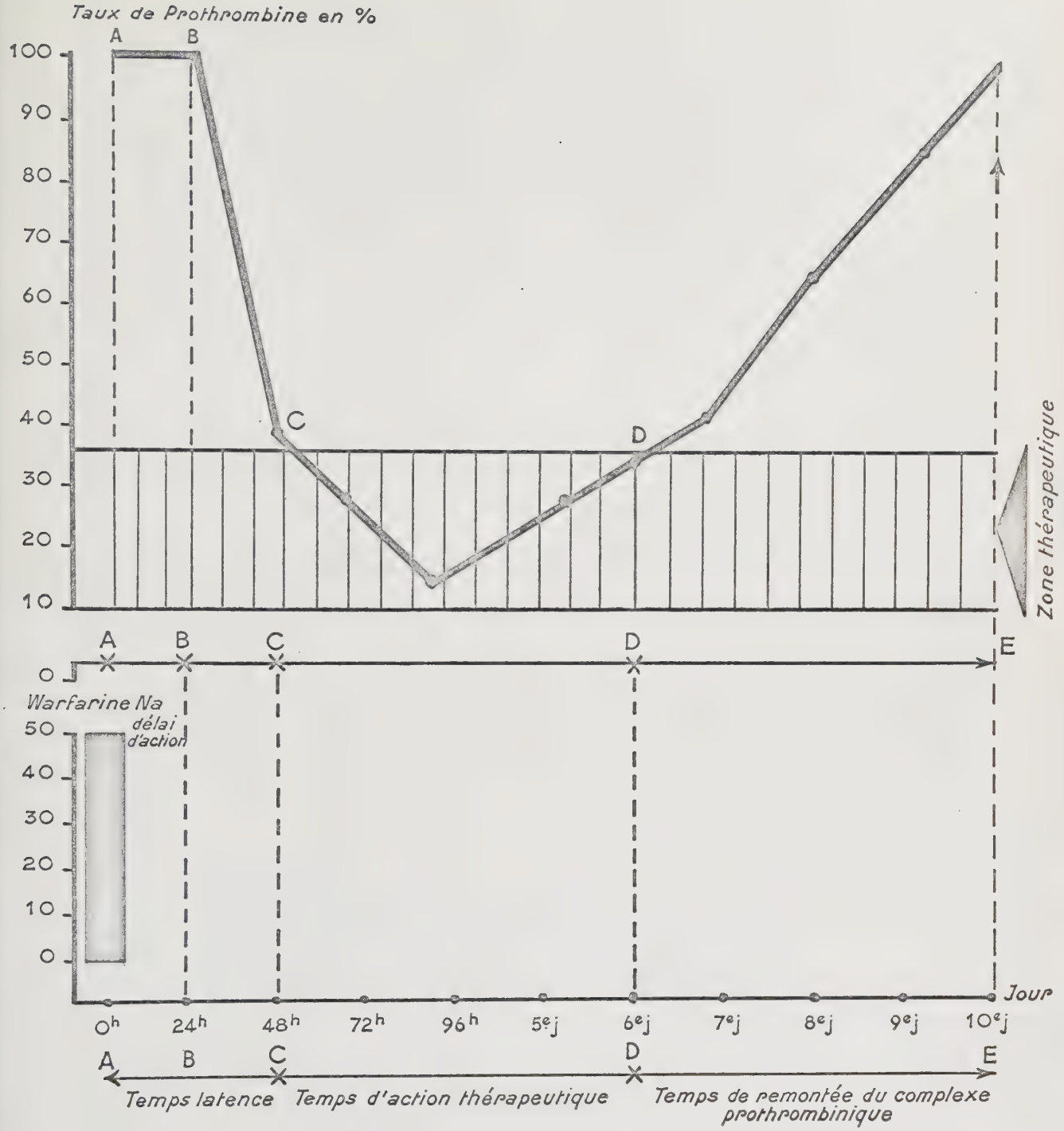
Comme les autres coumariniques, la Warfarine sodique agit indirectement sur certains facteurs de la coagulation en s'opposant à l'action de la vitamine K au niveau du foie. La vitamine K intervient dans la synthèse de certains facteurs plasmatiques à titre de coenzyme ; la Warfarine sodique, par une action compétitive dont le mécanisme intime n'est pas encore connu, empêcherait l'action de cette vitamine. Cet effet anti-vitamine K freine la synthèse de 5 facteurs essentiels à la coagulation :

- La Proconvertine ou facteur VII
- Le facteur Stuart Power ou facteur XI
- La prothrombine vraie ou facteur III
- Le facteur antihémophilique B ou facteur X
- La Proaccélérine

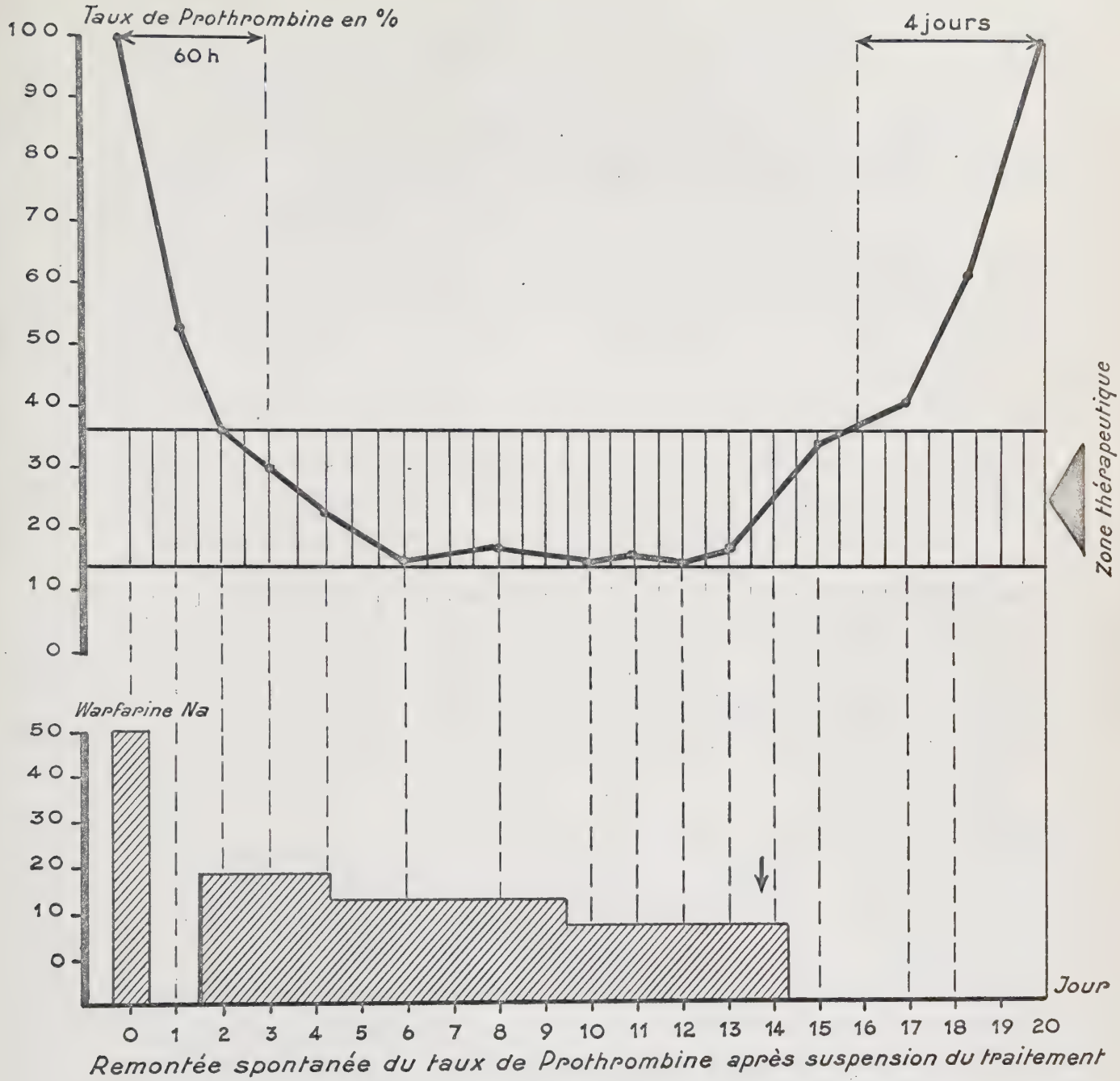
Les trois premiers font partie du complexe prothrombinique, on explique ainsi que le taux de prothrombine soit électivement abaissé et que ce soit sur le Temps de Quick qu'on apprécie l'action de la Warfarine sodique.

Comme pour les autres coumariniques, l'efficacité thérapeutique de la Warfarine sodique nécessite un abaissement suffisant du taux de prothrombine. On admet généralement qu'une hypoprothrombinémie est efficace si elle entraîne une hypocoagulabilité globale ; celle-ci ne peut être appréciée que par un test de coagulabilité globale (test de tolérance à l'Héparine in-vitro - Thrombélastographie) et il n'y a pas concordance obligatoire entre les résultats de ces tests et celle du temps de Quick. En pratique, si l'on met à part certaines discordances, on peut admettre un parallèlisme satisfaisant et considérer comme habituellement efficace un taux de prothrombine égal ou inférieur à 35 P.100. On admet aussi qu'avec une prothrombinémie supérieure à 15 P.100 le risque hémorragique est très réduit. Une zone thérapeutique peut ainsi être définie à l'intérieur de laquelle l'abaissement du taux de prothrombine assure une hypocoagulabilité satisfaisante tout en limitant le danger d'hémorragie ; cette zone est comprise entre 20 et 35 p.100. La zone sous-jacente est dite dangereuse ; la zone sus-jacente peut ne pas assurer une garantie d'efficacité suffisante.

Si l'on veut apprécier l'effet anticoagulant de la Warfarine sodique, il est utile tout d'abord de tester l'effet sur la prothrombinémie d'une seule dose efficace. Puis l'action de doses quotidiennes répétées.



Graphique N°1



Remontée spontanée du taux de Prothrombine après suspension du traitement

Graphique N°2

a) Profit de l'action d'une dose efficace unique de Warfarine sodique (voir graphique n° 1).

L'effet anticoagulant peut être représenté d'après Leconte des Floris et collaborateurs par une courbe comportant 4 segments.

Segment AB - le taux de prothrombine ne change pas, l'absorption de la drogue nécessite, en effet, un certain délai.

Segment BC - le taux de prothrombine s'abaisse progressivement et atteint la zone thérapeutique. Il s'écoule ainsi généralement 48 heures avant que l'hypoprothrombinémie soit suffisante pour entraîner l'hypocoagulabilité.

Segment CD - le taux de prothrombine se maintient dans la zone thérapeutique durant 3 jours en moyenne.

Segment DE - l'action de la drogue s'épuise et le taux de prothrombine s'élève pour atteindre le niveau initial en 3 à 4 jours.

b) Profit de l'action d'un traitement par la Warfarine sodique à dose moyenne efficace (voir graphique n° 2).

Le traitement débute par une dose de charge de 30 mg en moyenne qui a pour but d'entraîner une chute assez rapide de la prothrombinémie. La prothrombinémie étant descendue dans la zone thérapeutique, la posologie dépendra alors du Temps de Quick. Le problème pratique consistera à maintenir le niveau du complexe prothrombinémique dans les limites de 20 à 35 p. 100 .

Lors de l'arrêt du traitement, la prothrombinémie s'élève et revient à la normale progressivement en 3 à 4 jours. Deux phénomènes peuvent affecter l'application du traitement.

Les "évasions" ou "échappement" sont des élévations ou des abaissements brusques et sans cause apparente de la prothrombinémie. Elles seront corrigées par une modification de la dose quotidienne.

La résistance à la Warfarine sodique est rare ; elle peut survenir d'emblée ou secondairement et nécessite le changement de l'anticoagulant, mais il faudra toujours tenir compte d'une posologie insuffisante ou d'une mauvaise volonté du malade.

La surveillance biologique d'un traitement par les anticoagulants peut être suivie par de nombreux tests : les uns dits de coagulabilité globale comprennent :

- Le Temps de Howel, examen fidèle mais peu sensible.
- Le test de tolérance à l'Héparine in vitro : test sensible mais d'exécution délicate nécessitant un technicien entraîné.

Une bonne hypocoagulabilité doit se traduire par un temps-sujet supérieur de 1/3 à 1/2 au temps du témoin ; un temps-sujet double du temps témoin marque la limite tolérée au-dessus de laquelle l'hypocoagulabilité devient dangereuse.

- La thrombélastographie : excellente méthode permettant de suivre pas vision directe, continue et enregistrement photographique, toutes les phases de la coagulation du sang placé dans un appareil : le thrombélastographe.

Les autres, explorant seulement certains facteurs, sont :

- Le thrombotest d'Owren qui perfectionne le Temps de Quick en ajoutant l'exploration du facteur antihémophilique B à celle des facteurs du complexe prothrombinique. Il s'effectue à partir de quelques gouttes de sang capillaire ou à partir de sang citraté. Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la valeur normale en utilisant un réactif commercialisé en Norvège (réactif d'Owren) et accompagnés d'une courbe d'étalonnage.

- Le temps de Quick, examen précis, est le temps de coagulation du plasma en présence de calcium et d'un excès de thromboplastine tissulaire comparé au temps de coagulation d'un plasma humain étudié dans les mêmes conditions. Le résultat est exprimé en taux de prothrombine, par rapport au témoin supposé normal et égal à 100.

Ce test explore globalement les différents facteurs du complexe prothrombinique, c'est-à-dire la prothrombine vraie, la proconvertine, le facteur Stuart Power et la proaccélérine. C'est le seul examen que nous avons employé, il est pratiquement impossible de demander des examens très spécialisés en province. Le thrombotest d'Owren et la thrombélastographie en particulier ne sont réservés qu'à quelques laboratoires spécialisés, mais le temps de Quick dans des mains sérieuses est un excellent test.

II - ETUDE CLINIQUE

Nous allons exposer maintenant les observations que nous avons recueillies, pour la plupart, au Centre Hospitalier de Laval.

Notre statistique porte sur 30 cas, avec un recul variant de 1 à 11 mois. Elle comprend : 15 phlébites - 2 embolies pulmonaires - 4 artérites - 2 infarctus du myocarde - 4 cardiopathies diverses et 3 résistances à d'autres anticoagulants.

Par commodité de lecture, nous présenterons les observations dont l'évolution a été simple, sous forme de tableau.

Nos malades ont été traités soit par la COUMADINE seule, soit par l'association HEPARINE-COUMADINE.

Nous donnons en principe de la Warfarine le deuxième jour. Les résultats ont été des plus satisfaisants puisque, compte tenu des contre-indications, nous n'avons noté aucun échec.

Voici quelques observations prises au hasard que l'on pourra juger.

Observation n° 1

Nom	Maladie	Début de Traitt	Examen Biol.	Dose quotidienne	Dose totale
R.. Françoise Prof. Gymnast. 24 ans	Phlébite après Césarienne pour syndrome de Demelin	30.9.60		Héparine 400 Warfarine S. 20 mg	
		1.10.60		idem	
		2.10.60	46 %	Warfarine S. 10 mg	
		3.10.60	21 %	idem	
		4.10.60	23 %	Warfarine S. 5 mg	
		5.10.60	27 %	Warfarine S. 10 mg	
		6.10.60	21 %	Warfarine S. 5 mg	
		7.10.60	20 %	idem	
		8.10.60	19 %	idem	
		9.10.60	20 %	idem	
		10.10.60	24 %	Warfarine S. 10 mg	
		11.10.60	25 %	Warfarine S. 5 mg	
		12.10.60	30 %	arrêt	
		13.10.60	38 %		
		Sortie 14	48 %		
					110 mg

Observation n° 4

Nom	Maladie	Début de Traitt	Examen Biol.	Dose quotidienne	Dose totale
M... Madeleine Vendeuse 24 ans	Phlébite	26.2.60		Héparine 400 Warfarine S. 20 mg	
		27.2.60		Warfarine S. 20 mg	
		28.2.60	33 %	Warfarine S. 10 mg	
		1.3.60	20 %	Warfarine S. 7 mg	
		2.3.60		idem	
		3.3.60		idem	
		4.3.60		idem	
		5.3.60	30 %	Warfarine S. 10 mg	
		6.3.60	30 %	idem	
		7.3.60		Warfarine S. 5 mg	(état généra satis-faisan
		8.3.60	47 %	rien	
		9.3.60	54 %		103 mg

Observation nº 7

Nom	Maladie	Début de Traitt	Examen Biol.	Dose quotne	Dose totale
L... Michel Ouvrier agricole 17 ans	Phlébite	10.7.60		Héparine 400 Warfarine S. 20 mg	
		11.7.60		Héparine 300 Warfarine S. 20 mg	
		12.7.60	24 %	Warfarine S. 7 mg	
		13.7.60		idem	
		14.7.60	30 %	idem	
		15.7.60		Warfarine S. 10 mg	
		16.7.60	24 %	Warfarine S. 5 mg	
		17.7.60	23 %	idem	
		18.7.60	20 %	idem	
		19.7.60	25 %	Warfarine S. 7 mg	
		20.7.60	30 %	Warfarine S. 5 mg	
		21.7.60	35 %	idem	
		22.7.60		rien	
		28.7.60	75 %		
					103 mg

Observation n° 8

Nom	Maladie	Début de Traitt	Examen Biol.	Dose quotidienne	Dose totale
L.. Annick 29 ans Primipare	Phlébite après césarienne pour siège liquide-teinté et modification des BDC	16.5.60		Warfarine 20mg	
		17.5.60	100 %	- d° -	
		18.5.60	58 %	- d° -	
		19.5.60		- d° -	
		20.5.60	21 %	Warfarine 7 mg	
		21.5.60		Warfarine 5 mg	
		22.5.60		- d° -	
		23.5.60	29 %	Warfarine 10mg	
		24.5.60	28 %	- d° -	
		25.5.60		Warfarine 5 mg	
		26.5.60		- d° -	
		27.5.60	26 %	- d° -	
		28.5.60	26 %	- d° -	
		29.5.60	30 %	- d° -	
		30.5.60		- d° -	
		1.6.60		Arrêt	
		2.6.60	40 %		
		3.6.60			

Observation n° 10

Nom	Maladie	Début de Traitt	Examen Biol.	Dose quotidienne	Dose totale
Mme B.. Marie Primipare 38 ans	Phlébite	2.4.60		Warfarine S. 40 mg	
		3.4.60			
		4.4.60	32 %	Warfarine S. 10 mg	
		5.4.60		- d° -	
		6.4.60	24 %	Warfarine S. 7 mg	
		7.4.60		- d° -	
		8.4.60	26 %	Arrêt	
		9.4.60			
		10.4.60	50 %		
					74 mg

L'action de la Warfarine sur les artérites des membres inférieurs ne semble pas négligeable. On connaît les grandes déceptions qu'apporte le traitement anticoagulant dans cette maladie. Mais nous croyons qu'il doit toujours être tenté, avant de soumettre le malade à une intervention chirurgicale. Cl. FRILEUX a exposé les résultats obtenus par un traitement anticoagulant systématique et permanent des artérites des membres inférieurs. Il invoque, pour justifier cette thérapeutique, la gravité des poussées évolutives se terminant habituellement par la gangrène. Nous avons traité 4 malades ; nous avons obtenu deux succès, les deux autres cas pris à un stade quasi terminal se sont terminés par l'amputation.

Observ. n° 11

Mr. C... 61 ans, entre dans le Service pour Artérite jambe gauche, le 4 juillet. Déjà amputé, il y a deux ans, de la jambe droite. Il présente des douleurs violentes de la jambe restante et dans la région de la plante du pied une plaque rougeâtre. La fémorale bat relativement bien mais abolition du pouls pédieux.

Oscillations pratiquement inexistantes.

Sucre néant
Urée 0,41
léger éthyl
légère anémie

On essaye Thiamalgine intre-artérielle qu'on est obligé rapidement d'abandonner devant la difficulté des fonctions artérielles.

Et on associe alors Priscol Intramusculaire deux ampoules, et Warfarine 5 mg.

On part d'un taux à 70 %.

Le 15.7 ..... 56 %
Le 18.7. ..... 42 %
Le 23.7 ..... 31 %
Le 25.7 ..... 33 %
Le 2.8 ..... 28 %
Le 5.8. ..... 31 %

Les douleurs ont diminué. Localement la plaque de gangrène a diminué. Le malade se sent beaucoup mieux et rentre chez lui en continuant, d'une façon suivie, son traitement à la Warfarine.

Observ. nº 17

Mme. R... 67 ans, sans profession, entre pour poussée d'artérite de la jambe droite.

Début il y a un mois par claudication intermittente ; douleur brutale au talon imposant l'arrêt de la marche. Antécédents : quelques douleurs angineuses depuis un an, quelques vagues douleurs de la jambe.

Examen : mollet douloureux, jambe droite. Pas de pédieuse, la fémorale est difficile à percevoir.

Oscillométrie : courbe typique.

T A 21/10
Urée 0,65
Cholestérol 2,85
Légère anémie

Traitement : Kalléone retard
Warfarine 7 mg.

Les différents taux pratiqués au début tous les deux jours, montrent une baisse régulière de 87 %, 62 %, 48 % et une stabilisation autour de 40 %.

Au bout de 15 jours de traitement, les douleurs ont pratiquement disparu. La malade dort bien et arrive à marcher dans la salle ne ressentant qu'une petite gêne.

La chaleur des téguments augmente, l'aspect livide de la jambe tend à diminuer. Malheureusement, la malade se sentant mieux se juge guérie et quitte le Service malgré nous, 23 jours après le début du traitement.

Observ. nº 12

Mr. X... 80 ans, hospitalisé pour fractures multiples des côtes, coeur soud arythmique. Il est traité par digitaline, camphophyline et Diurilix. Etat général très médiocre.

Vers le 15ème jour de son séjour à 5 h. de l'après-midi, il présente une douleur atroce de la jambe droite ; le pied rapidement devient froid, malheureusement le diagnostic d'embolie artérielle n'est pas fait immédiatement et ce n'est que le lendemain, devant l'aspect livide des téguments, les douleurs intenses, le membre glacé que le diagnostic d'embolie de l'artère fémorale est posé. Une plaque de gangrène commence déjà à se dessiner. Immédiatement, le traitement est mis en route :

Héparine 600 mg - Warfarine 3 comprimés
Priscol 2 ampoules
Infiltration Splanchnique

Ce traitement est continué pendant 3 jours. Les taux de prothrombine présentent des écarts énormes variant de 80 à 25 %. On se décide à passer le malade en chirurgie pour pratiquer une amputation. Exitus par choc 48 h. après.

Observ. nº 18

Mlle. E... 68 ans, présente depuis 2 ans une claudication intermittente. Les différents examens pratiqués ont décelé une artérite de la jambe gauche. Elle est traitée depuis par divers vaso-dilatateurs : Priscol, Thiamalgine, Papavérine, Kalléone retard. L'évolution (amélioration presque nulle après chaque cure) est irrémédiable : une plaque de gangrène apparaît au gros orteil, gagnant rapidement tout le pied. C'est seulement qu'on la met alors aux anticoagulants. Premier taux 100 %, 2ème taux 40 %, 3ème taux 70 %, ceci avec une dose de 10 mg. L'infection s'ajoute, qu'on essaye en vain de combattre par les antibiotiques et, finalement, on est obligé d'arriver à la solution radicale : l'amputation.

Nous avons pu essayer à trois reprises la COUMADINE sur des malades résistants à d'autres anticoagulants et chaque fois le résultat s'est soldé par un succès. Nous allons exposer ces trois cas entièrement sous forme d'observations.

Observ. nº 13 (Due à l'obligeance du Service du Professeur LEMAIRE).

Mr. D.... Robert 50 ans, rentre dans le Service pour souffle systolique carotidien gauche associé à un thrill.

L'histoire de la maladie remonte à 1941, date à laquelle le malade a présenté des crises d'Angor et, à partir de 1945, des poussées hypertensives. Il présente également un rhumatisme articulaire dégénératif.

En 1951, Infarctus du myocarde.

En 1955, Cholécystectomie pour lithiase vésiculaire.

En 1957, 2ème infarctus d'intensité très forte avec syncope.

Traité avec Héparine et Tromexane. Mais ce dernier n'agit plus au bout de 7 mois. Le taux de prothrombine remonte, l'angor réapparaît. On passe à la Pindione qui arrête les phénomènes hémiparétiques que le malade commençait à avoir, mais non les douleurs angineuses.

Déjà hospitalisé le 30 mars 1960 pour artérite ; la claudication existait déjà mais la douleur s'était étendue à la cuisse.

A l'examen, les deux fémorales et les deux poplités battent mais à droite pas de tibiale post ni de pédieuse.

Diminution de la chaleur locale, petits troubles sensitifs.

Traitement par : Héparine, Pindione, Carena, Largactil, Natirose.

Les différents taux avaient été : 75 %, 10 %, 90 %, 62 %, 50 % avec un comprimé de Pindione. Avec 3 comprimés : 35 %, 25 %, 23 %, 30 %.

Amélioration très réelle de l'ischémie du M.I.O.

E.C.G. peu de modification par rapport à celui des séjours précédents.

Mais, le 4 Avril 1960 Taux 100 %
le 5 Avril 90 %
et vers 21 heures crise douloureuse thoracique intense, chute tensionnelle.

On réajuste le traitement à la pindione.

Actuellement, ce polyvasculaire résistant à tous les anticoagulants et qui présente un anévrysme de la carotide gauche est mis à la Warfarine.

A la dose de 20 mg, le taux tombe à 70 % le 30.9.60.
On ajoute 5 mg, le 7 octobre taux = 35 %
Puis on alterne 1 comprimé, 1 comprimé ½
Le 14 Octobre = 18 %
Le 24 " = 21 %

Les contrôles suivants montrent que le malade se maintient dans une zone thérapeutique comprise entre 25 et 40 %.

Observ. nº 14 (Due à l'obligeance du Service du Professeur LEMAIRE.)

Mr. M... 46 ans, chauffeur de taxi, entre pour infarctus du moycarde profond, postéro, diaphragmatique le 26.6.60.

Antécédent : Sujet indemne de tout passé coronarien mais porteur depuis toujours d'un souffle systolique (maladie de Roger).

- A l'arrivée on le met à :

Etaphylline - Pressyl - Coramine

Héparine) 250 mg
Tromexane(1 c. ½

- Le lendemain :

Héparine) 300 mg
Tromexane(1 c. ½ 75 %

- Le 3ème jour :

Héparine) 75 mg
Tromexane(½ c. 65 %

On essaye alors la COUMADINE à la dose de 1 comprimé ½.

Taux :	le 29.6.60	=	55 %
	1.7.60	=	42 %
	2	=	38 %
	3	=	31 %
	4	=	18 %
	6	=	22 %
	8	=	25 %
	12	=	20 %
	13	=	15 %
	17	=	10 %
1 comprimé	18	=	17 %
	20	=	32 %
	26	=	24 %
	30	=	25 %
	2.8.60	=	18 %
3/4 comprimé	4	=	21 %
	6	=	35 %
	8	=	55 %
1 comprimé	10	=	32 %
	12	=	25 %
	20	=	22 %
	26	=	29 %

Quitte l'hôpital avec un traitement d'entretien - A revoir pour contrôle ultérieur.

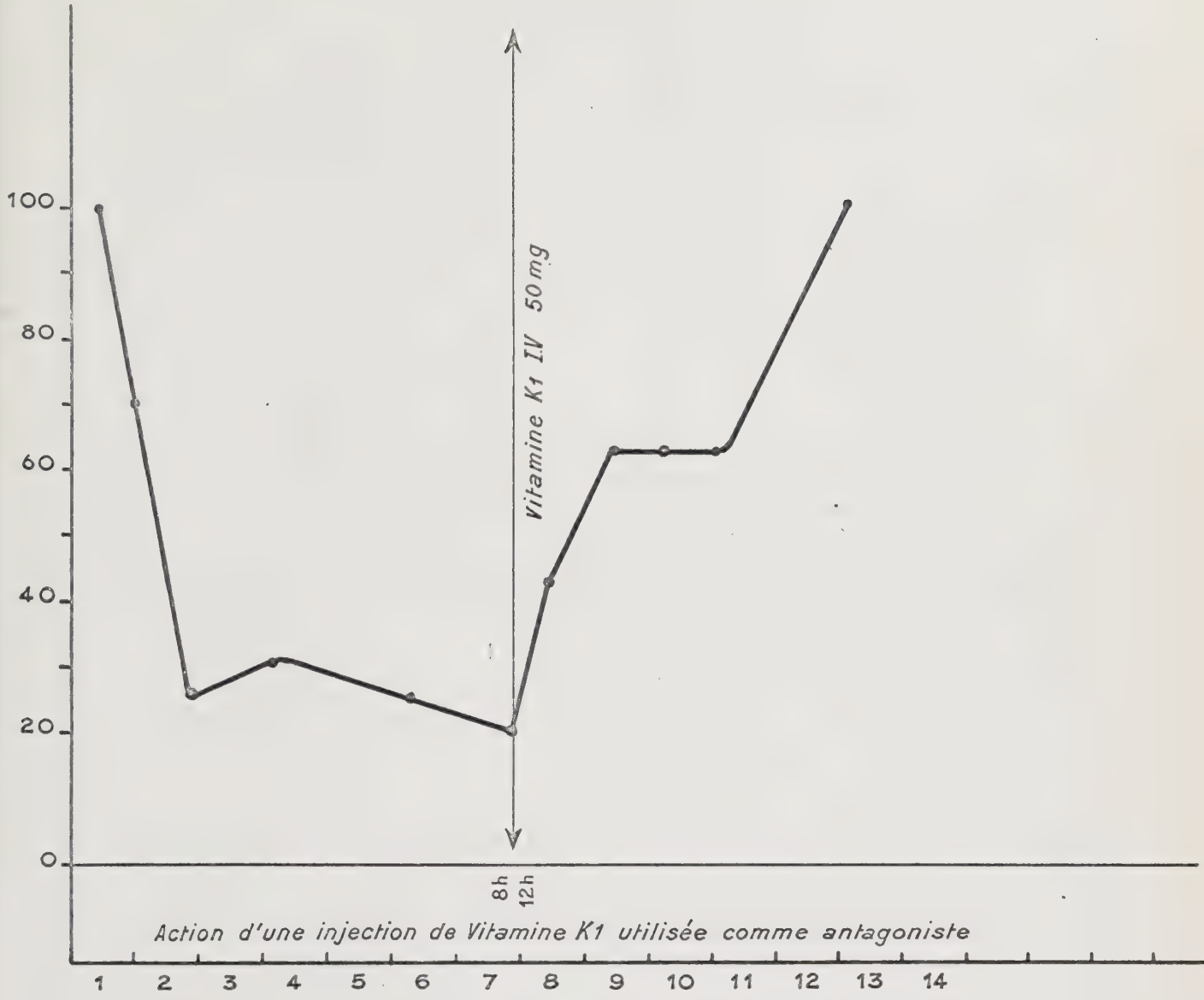
Observ. n° 15 (Due à l'obligeance du Service du Professeur LENAIRE.)

Mr. B... Adrien entre le 2.7.59 pour infarctus du moycarde. La crise a débuté depuis 5 jours.

C'est un angineux depuis 1956. Les douleurs sont calmées par la trinitine.

L'examen, à l'arrivée, montre un coeur sourd mais régulier. T.A. 16.10.

On le met à 6 injections de 75 mg d'Héparine, 1 comprimé $\frac{1}{2}$ de Tromexane.



Graphique N°3

- Le 2.7.59 le taux est à 100 %
- Le 3.7.59 toujours à 100 %

Trois jous après son arrivée, on arrête le traitement entrepris et on met le malade à la COUMADINE : 2 comprimés, Neutraphylline : 6 comprimés.

- Le 6.7. taux 60 %
- Le 8.7. " 40 %
- 13.7. " 28 %
- 17.7. " 25 %
- 20.7. " 18 %

On le met à 15 mg

- Le 27.7. " 30 %

L'évolution est, par ailleurs, satisfaisante, le malade quitte le Service en poursuivant un traitement d'entretien de 7 mg.

Il est revu en consultation le 21 septembre en bon état, son taux de prothrombine est à 54 %.

Il est essentiel lorsqu'on manie un nouvel anticoagulant, de pouvoir contrôler son action, s'il est nécessaire. Un surdosage est toujours possible ou même une hypersensibilité du malade traité. Il est important de connaître l'action de l'antidote ; pour la COUMADINE, c'est la vitamine K 1. M. CLOAREC l'a vérifiée dans 3 cas, en partant d'un taux initial inférieur à 20 % et en injectant 50 mg de Vitamine K, intraveineuse. En moyenne le taux de prothrombine était remonté à plus de 40 %, 5 heures après l'injection et avait dépassé 50 %, 18 heures après l'injection (voir graphique n° 3).

Pour notre part, nous l'avons expérimentée deux fois : dans un des cas il s'agissait d'un cardiaque qui présentait une sensibilité excessive au produit, puisqu'avec une dose journalière de 15 mg, il avait un taux de 8 % le 7ème jour. Une K 1 fut faite intramusculaire, le produit arrêté pendant

2 jours et repris à dose plus faible. Plus intéressante est l'observation d'un de nos malades qui dut subir une intervention chirurgicale au cours du traitement.

Observ. nº 22

Mr. J... André 68 ans, coiffeur. Entre en médecine hommes pour douleurs précordiales. L'examen clinique trouve une insuffisance aortique, un pouls à 40, une tension artérielle à 22/6. L'électrocardiogramme montre un bloc auriculo-ventriculaire associé à un bloc de branche gauche. Il est très suspect de coronarite, cliniquement. Malheureusement, l'E.C.G. ne le montre pas, du fait des blocs de branche.

Traitement : gardénal - éphédrine - Warfarine 7 mg.

Le premier taux fait le jour après le début du traitement est de 36 %.

Une semaine après le début du traitement, il ressent après un effort de défécation, une violente douleur abdominale. L'examen révèle une hernie inguinale gauche passée inaperçue et engouée.

On arrête immédiatement la Warfarine et on fait une K 1 intraveineuse, une autre intramusculaire le lendemain matin. Le taux de prothrombine fait d'urgence, 2 heures après, donne 57 %.

L'intervention pratiquée le soir se déroule bien.

Aucun signe d'hémorragie.

En fait, il ne faut pas recourir, sans raison urgente, à la Vitamine K 1 dont l'administration est souvent suivie d'une résistance temporaire. Lorsque par hasard on obtient un taux inférieur à 10 %, il faut arrêter le produit pendant 2 ou 3 jours, surveiller strictement le malade, attendre un taux plus élevé et reprendre le traitement en modifiant les doses.

En effet, en l'absence de troubles de l'hémostase, associés, il n'apparaît pas forcément d'hémorragie, même pour des taux très bas.

III - RECHERCHE D'UNE METHODE CONCRETE D'UTILISATION

Nous allons exposer les différents types de traitements d'attaque qui ont été appliqués, puis nous proposerons notre conduite thérapeutique.

Une erreur avait été commise au début des essais de la Warfarine en France. Se basant sur les doses données en Amérique, on en était arrivé à la posologie de 1 mg/kg de poids.

Nous avons une seule fois et tout à fait au début, donné 7 comprimés d'un seul coup, à un malade qui présentait une phlébite. Le surlendemain, le taux de prothrombine était descendu à 5 %, ce qui nous a amené, immédiatement, à arrêter le traitement. Les taux passèrent en une semaine à : 10 %, 14 %, 20 %, 33 % et 35 %. Ce ne fut qu'à ce moment là qu'on reprit le traitement à des doses plus modestes. Il est à noter, cependant, qu'aucun accident hémorragique macroscopique ne se produisit. L'explication de cette posologie très élevée, peut être la suivante : le régime alimentaire de l'Américain n'est pas le même que le nôtre, il absorbe quotidiennement des cachets de polyvitamine, où se trouve entre autres de la Vitamine K

Cependant, en France, certains auteurs quoique donnant des doses fort voisines de celles préconisées en Amérique, ne semblent pas avoir eu beaucoup d'accidents. Ils ne signalent que deux hématuries macroscopiques, une gingivorragie, dans leur importante statistique de 83 malades d'hospice, s'étageant entre 53 et 90 ans. Mais ces auteurs font déjà preuve de prudence et sélectionnent leurs cas ; si leurs doses demeurent élevées, ils ne les donnent qu'aux sujets dénués de toute tare. Pour eux, obésité - insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique incitent à une grande prudence.

Leconte des Floris et Collaborateurs proposent une "conduite à tenir" qui se rapproche beaucoup de la nôtre. Premier jour, dose de charge qui sera de 3 à 5 comprimés, avec une nuance légère : 10 mg de moins chez la femme que chez l'homme. 2ème jour, pas de traitement, abstention. 3ème jour : environ 10 mg. 4ème jour : dose dépendant des tests pratiqués au 3ème jour.

Cette posologie sera adaptée à chaque cas, on tiendra compte de certains facteurs qui motivent d'emblée des doses plus faibles, ou encore incitent à la prudence. En outre, l'Héparine pourra être associée si on le désire.

Nous avons distingué deux cas :

1°) Les cas urgents (infarctus du myocarde - embolie pulmonaire) dans lesquels nous donnons :

- Le 1er jour 400 mg d'Héparine posée en général pour des raisons de commodité dans une perfusion et, par voie orale, 20 mg de Warfarine.

- Le lendemain, nous diminuons la dose d'Héparine et donnons encore 20 mg de Warfarine.

- Le 3ème jour, l'Héparine est arrêtée, un taux de prothrombine est pratiqué, pour nous permettre de faire le point.

- Le 4ème jour, un nouveau taux permet de régler les doses à prescrire, la Warfarine sodique étant à ce moment à l'acmé de son action.

2°) Cas moins urgents : Le type en est la phlébite. Nous donnons :

- le 1er jour : 20 ou 30 mg de Warfarine seule.
- le 2ème jour 20 mg également
- le 3ème jour taux de prothrombine et 10 mg
- le 4ème jour on règle la posologie suivant les résultats du 2ème taux.

Une fois la zone thérapeutique obtenue, il s'agira de s'y maintenir autant de temps qu'il sera nécessaire. Quoi qu'il en soit, la période initiale est fondamentale si l'on veut mener correctement le traitement. Elle sert à tester la sensibilité ou la résistance du médicament. On saura ainsi, tout de suite, si le traitement sera aisé et voué au succès, ou si l'on aura du mal à se maintenir dans la zone thérapeutique.

Certains auteurs estiment qu'en l'absence d'une dose de charge, la posologie d'entretien permettant d'obtenir une hypocoagulabilité satisfaisante est plus élevée, au moins pendant les deux premières semaines. Ils trouvent que la dose de 20 mg nécessite ultérieurement des doses quotidiennes supérieures à 10 mg. Effectivement, nos doses d'entretien se sont maintenues autour de 10 mg, rarement plus, plutôt moins. Mais nous voyons mal comment cette dose peut descendre raisonnablement au-dessous de 5 mg par jour et, tout compte fait, si l'on se reporte à leurs statistiques, nous trouvons une dose d'entretien sensiblement égale à celle que nous proposons. Telles sont, en effet, leurs statistiques :

- 2 à 4,9 mg 3,3 %
- 5 à 6,9 mg 17 %
- 7 à 8,9 mg 41,7 %
- 9 à 10,9 mg 33 %
- 11 à 14 mg 7 %

Le traitement sera arrêté lorsque la thrombose sera guérie ; on poursuivra cependant le traitement chez les patients qui doivent rester alités (du fait de la persistance de la stase). Lorsque l'arrêt est décidé, il faut cesser progressivement la posologie en utilisant des doses dégressives, afin d'éviter une éventuelle hypocoagulabilité secondaire qui exposerait à une récidive.

Le traitement ambulatoire ne pose pas de problème, tous les auteurs sont d'accord pour faire varier les doses entre 5 et 10 mg environ. A Broussais on a déterminé statistiquement qu'une dose inférieure à 7 mg suffisait dans 20 % des cas. Entre 7 et 10 mg dans 60 % des cas.

Il continuera la thérapeutique d'un accident aigu, ou sera prescrit au cours d'affections où la thrombose joue un rôle important.

La Warfarine sodique convient particulièrement à ce type de traitement, du fait de la prolongation de son effet et de la stabilité de l'hypocoagulabilité. La nécessité d'une seule prise par 24 heures constitue également un avantage sérieux pour en assurer la simplicité.

Comme pour les autres coumariniques, certaines conditions de surveillance sont utiles. Le patient étant exposé aux traumatismes, puisqu'il reprend une vie quasi normale, les indications seront limitées chez les sujets qui voyagent beaucoup, ou dont le métier expose particulièrement aux accidents. Porter sur soi l'indication qu'un traitement anticoagulant est suivi sera une bonne précaution. Le malade doit être particulièrement coopératif et capable de se surveiller; il doit prendre régulièrement ses comprimés et se soumettre avec une fréquence suffisante aux contrôles de laboratoires, ainsi qu'aux examens cliniques de surveillance.

Quelle doit être la fréquence des examens biologiques au cours d'un traitement ambulatoire ?

Nous pensons qu'une fois la phase aiguë passée et après qu'au moins deux examens de contrôle consécutifs à une semaine d'intervalle auront donné des résultats semblables, un taux toutes les 3 semaines ou tous les mois présente une sécurité suffisante chez un malade qui n'a

.../...

pas donné d'ennui lors du traitement d'attaque. Le taux de prothrombine, lors du traitement d'attaque, devra être maintenu entre 20 et 35 %; lors des traitements au long cours, des taux de 40 à 55 % peuvent être admis comme suffisants.

De plus, il est bon pour éviter l'accumulation de la drogue de pratiquer le repos hebdomadaire. On pourra, par exemple, arrêter le dimanche ou même le dimanche et le lundi, pour reprendre ensuite à la même dose. Cette méthode offre encore une garantie supplémentaire.

Est-ce à dire que la COUMADINE peut être donnée à n'importe qui et n'importe comment ? Il est une règle générale à bien connaître lors de l'utilisation des anti-coagulants et la Warfarine n'y échappe pas : la nécessité d'un médecin habitué à manier le produit, des contrôles biologiques par un laboratoire sérieux et, au début du traitement, l'hospitalisation du malade.

Un examen initial est nécessaire. Leconte des Floris, Lichon et Bourcier ont particulièrement insisté sur ce point. Cet examen a pour but, non seulement d'apprécier l'opportunité du traitement et ses modalités pratiques, mais de rechercher les contre-indications ou des raisons d'adapter une posologie moyenne, forte ou faible.

Les principales contre-indications sont dues à la constatation d'une affection associée : affection hémorragipare, ulcères gastro-duodénaux, autres ulcérations digestives, néoplasmes viscéraux, grossesse, où seule l'Héparine sera employée. Mais surtout, à notre avis, dénutrition - cachexie - sénilité et affections hépatiques (ictère rétentionnel, hépatite, cirrhose éthylique). Au-dessus de 70 ans, surtout si l'on a à faire à des vieillards asthéniques, dans un état de misère morale et physiologique et ce sont ces cas que nous rencontrons le plus souvent en

.../...

milieu hospitalier, on est presque sûr que le traitement est voué à l'échec. Ou bien, on se trouvera en présence d'une hypersensibilité au produit, ou bien on aura beaucoup de mal à équilibrer le malade; pour des raisons inexpliquées, les taux varient à 48 heures d'intervalle d'une façon anarchique.

La Warfarine ne sera prescrite chez les sujets âgés et en mauvais état général qu'avec une grande prudence et en maintenant une hypoprothrombinémie supérieure à 50 %.

Au cours même du traitement, la surveillance visera à déceler précocement et à éviter toute hémorragie. Il conviendra également d'éviter toute cause de saignement qui peut avoir des conséquences graves : petites interventions chirurgicales, spécialement les avulsions dentaires.

On écartera certaines médications associées qui peuvent modifier l'hémostase (Quinidine et dérivés salicylés). Nous en avons observé un cas au Centre Hospitalier de Laval, Il s'agissait d'un cardiaque fatigué qui présentait une embolie pulmonaire décelée à l'examen du crachoir et sur la constatation d'un clocher thermique accompagné d'une accélération du pouls. Nous l'avons mis à 20 mg de Warfarine, mais il prenait en même temps, depuis 10 jours, quotidiennement, 4 comprimés d'aspirine. Le taux pratiqué le 3ème jour donnait déjà 40 %, le lendemain 21 %, le surlendemain malgré une posologie réduite à 10 mg : 14 %. Nous avons été dans l'obligation d'interrompre momentanément le traitement.

Avant la sortie de l'hôpital, il faut prévenir le malade des dangers qu'il court du fait de l'hypocoagulabilité. Sa coopération est essentielle dans tous les cas. Le malade doit savoir dépister et signaler tout saignement même minime. Un saignement prolongé, après brossage des dents ou coupure au rasoir, doit avoir une valeur d'alarme.

.../...

A cette condition, chez des malades prévenus et s'observant régulièrement, les accidents seront très rares.

Nos observations cliniques et l'application de notre méthode nous ont conduit à déterminer les propriétés essentielles de la Warfarine.

La Warfarine est active à faible dose, beaucoup plus faible que celles de l'éthyl-dicoumarol et de la phényl indane-dione, et en une seule prise quotidienne.

Le début de cette action est un peu retardé entre 48 et 72 heures.

Son effet anticoagulant est surtout prolongé. Cette propriété a été considérée par certains auteurs comme un inconvénient, l'accumulation de la drogue devant en rendre la maniabilité moins grande et la réversibilité d'action moins rapide, en cas d'hémorragie. On peut répondre à cette objection : Si l'on sait manier une drogue à action prolongée, il devient possible d'obtenir une action plus stable, plus régulière. L'hypocoagulabilité dessine une courbe moins hachée, on gagne en efficacité. En outre, la Vitamine K1 permet maintenant une rapide réascension de la prothrombinémie. Il est donc possible de dire qu'en définitive l'action prolongée devient un avantage à partir du moment où la drogue est bien maniée, la surveillance correcte, et qu'on dispose d'un antidote actif.

La tolérance per os de la Warfarine est indiscutable, elle ne provoque aucun trouble digestif. De même, aucune toxicité n'a été constatée, tant à l'égard du rein et du foie que des éléments sanguins (leucocytes, hématies et plaquettes).

.../...

Une hypoprothrombinémie excessive, inférieure à 10%, cède par la simple suppression de la drogue pendant 48 h., la vitamine K1 n'étant nécessaire que si un accident hémorragique aigu survient.

En dehors de certaines contre-indications bien précises, la résistance à la Warfarine est exceptionnelle. En ce qui nous concerne, nous ne l'avons jamais rencontrée. De plus, chez trois de nos malades qui avaient été réfractaires à l'éthyl-dicoumarol et à phényl-indane-dione, l'usage de la Warfarine a permis d'obtenir une hypoprothrombinémie thérapeutique.

Enfin, le produit prescrit à dose convenable est très sûr. Les accidents hémorragiques sont rares. Trois mécanismes principaux peuvent les expliquer :

- Soit une hypocoagulabilité excessive correspondant à une erreur de posologie ou de thérapeutique (malades à ne pas traiter par anticoagulants).

- Soit une hypocoagulabilité associée à un trouble local de l'hémostase. Eventualité fréquente : une lésion localisée a été méconnue et saigne à l'occasion du traitement. L'hypertension artérielle, l'athérosclérose, réalisent au niveau du cerveau l'équivalent d'une lésion favorisante locale.

- Soit une hypocoagulabilité associée à un trouble général de l'hémostase portant sur les plaquettes ou les vaisseaux. L'acide acétyl-salicylique, par exemple, peut à forte dose entraîner un allongement du temps de saignement chez un patient traité par les anticoagulants.

.../...

VIGNALOU et Collaborateurs, sur 83 malades, n'observent qu'une hématurie et une gingivorragie.

MOUQUIN et Collaborateurs, sur 63 observations, signalent deux accidents hémorragiques : une hématurie sous complexe prothrombinémique inférieur à 10% ayant cédé après injection de 60 mg de K1 par voie intramusculaire, et un mélaena consécutif à un surdosage thérapeutique.

Nous n'avons relevé aucun accident quel qu'il soit chez nos 30 malades, bien que dans 3 cas les taux soient descendus au-dessous de 9%.

Ainsi, nous avons étudié la Warfarine sodique, en nous appuyant sur un certain nombre d'observations cliniques.

Nous avons présenté les qualités de ce produit en insistant tout particulièrement sur son atoxicité, sa stabilité d'action due à une action prolongée, son utilisation dans toutes les indications des coumariniques.

Nous voulons terminer en soulignant un point essentiel : la difficulté du maniement des anticoagulants.

Un anticoagulant ne se prescrit pas à la légère, il faut bien connaître ses règles propres d'action, être aidé par un laboratoire compétent et sérieux, faire coopérer le malade au traitement en lui expliquant la nécessité de contrôles biologiques répétés, en lui recommandant de respecter scrupuleusement les doses prescrites.

Le traitement doit être conduit avec rigueur. Cette rigueur limitera au maximum la fréquence des accidents. Il n'existe pas d'anticoagulants sans risque, et la Warfarine dont la marge de sécurité, certes, est importante, ne peut cependant pas être exclue de cette règle fondamentale. Il faut se rappeler qu'il n'y a pas de posologie standard, qu'il est nécessaire en quelque sorte de "tâter la sensibilité du sujet" et de suivre très attentivement les débuts du traitement.

C'est en se conformant à ces quelques principes qui peuvent paraître fastidieux et excessifs que l'on protègera efficacement le malade contre les accidents thrombo-emboliques et contre les dangers inhérents à toute thérapeutique anticoagulante.

Vu, le Président de thèse :

Professeur A. LEMAIRE

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :
Professeur L. B I N E T

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAER (S) et Coll. J.A.M.A., I958, 167, 704

2 - CLOAREC (M), Thérapeutique S.H., I960, 36, 158

3 - FREMONT (R.E.) et Coll., J.A.M.A., I957, 165, 1381

4 - FRILEUX (C), Sem. Thérapeutique, Juillet I959

5 - LECOMTE DES FLORIS (R), RICHON, BOURCIER, G.M.F., Sept. I960, N°17

6 - MARCHAL (G), LEROUX (M.E.), SAMAMA, Algérie Médicale, Janv. I959, 1

7 - MOUQUIN, SAUVAN (R), RICHON, SAMAMA, LIOZON, LEBORGNE, P.M. I960, 28, pp 1079 - I082

8 - NICHOLSON, (J.M.) et Coll. New England, J. Med.,1956,255,491

9 - VIGNALOU (J), BECK, LALANNE, LASSABLIERE, Thérapie, 1960, 15, 103

---- o 0 o ----